



**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr MARTYNY MALINOWSKIEJ
pt. "Enancjoselektywna reakcja Betti'ego w warunkach katalizy dwufunkcyjnej. Aktywność
biologiczna otrzymanych zasad Betti'ego"
przygotowanej na Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
pod kierunkiem dr hab. Anny Zawiszy, prof. UŁ (Uniwersytet Łódzki) oraz
dr hab. inż. Izabeli Witońskiej, prof. PŁ (Politechnika Łódzka)**

Organokataliza jest bardzo ważnym działem chemii organicznej, gdyż spełnia ona główne założenia "zielonej chemii". Szczególnie ważną częścią organokatalizy jest organokataliza asymetryczna, pozwalająca uzyskać pożądaną enancjomeryczną lub diastereomeryczną formę związków optycznie czynnych, co jest istotne w syntezie cząsteczek biologicznie aktywnych.

Przedstawiona do recenzji dysertacja Pani mgr Martyny Malinowskiej wpisuje się w tę ważną gałąź nauki. W swoich badaniach Autorka skupiła się na poszukiwaniu nowych, skutecznych organokatalizatorów oraz zbadanie ich aktywności katalitycznej w asymetrycznej reakcji Betti'ego. Doktorantka również zaplanowała i zrealizowała heterogenizację wybranego organokatalizatora na adsorbentach porowatych i sprawdziła jego działanie. Dodatkowo Pani mgr M. Malinowska syntezowała aminokwasowe pochodne zasad Betti'ego oraz zbadała ich właściwości przeciwnowotworowe.

Dysertacja przygotowana jest w języku polskim i jest obszernym opracowaniem z typowym układem trzech podstawowych części merytorycznych: części literaturowej związanej z tematyką rozprawy, rozdziału opisującego wyniki badań własnych oraz części eksperymentalnej. Te trzy główne części poprzedzają: a) Wykaz stosowanych skrótów; b) Streszczenia rozprawy doktorskiej w języku polskim oraz angielskim; c) Wykaz osiągnięć naukowych Autorki; oraz d) Wstęp. Natomiast po części "Omówienie wyników badań własnych" umieszczono Rozdział 4. "Podsumowanie", a na końcu dysertacji umieszczono Rozdziały: 6. "Bibliografia", 7. "Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej", oraz 8. "Oświadczenia współautorów".

We "Wstępie" (str. 16–20) rozprawy Doktorantka przedstawiła przesłanki, które spowodowały, że zdecydowała się na podjęcie opisanych w dysertacji badań oraz zwięźle określiła ich szeroki zakres.

W części literaturowej rozprawy (str. 21–103) Autorka wprowadza czytelnika w tematykę swojej pracy doktorskiej. Tutaj możemy się dowiedzieć o: a) metodach otrzymywania związków enancjomerycznie czystych; b) syntezie asymetrycznej; c) organokatalizatorach tiomocznikowych, squaramidowych i tiosquaramidowych oraz ich zastosowaniu w takich reakcjach jak Streckera, Dielsa-Aldera, Michaela, Mannicha, aza-Henry'ego, Mority-Baylisa-Hillmana, aza-Baylisa-Hillmana, Picteta-Spenglera; d) włoskim chemiku Mario Betti i reakcji Betti'ego. Zakres poszczególnych podrozdziałów został dobrany odpowiednio do tematyki badań własnych. To pokazuje, że Pani mgr



Martyna Malinowska bardzo biegle porusza się w zagadnieniach dotyczących tematyki rozprawy. Część literaturowa stanowi cenne wprowadzenie do dalszych części pracy doktorskiej. Doktorantka krytycznie przeanalizowała dotychczasową literaturę, wykorzystując zgromadzoną wiedzę w celu racjonalnego zaplanowania badań własnych. Szczególnie, porównując katalizatory squaramidowe i tiosquaramidowe Pani mgr Martyna Malinowska dochodzi wniosku że tiosquaramidy charakteryzują się większą kwasowością i rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach niepolarnych w porównaniu do ich tlenowych analogów, co skutkuje ich większą skuteczność katalityczną.

Rozdział dotyczący omówienia wyników badań własnych (str. 104–153) jest podzielony na cztery części (podrozdziały 3.1–3.4). Pierwsza część badań własnych opublikowana w artykule "Development of Bifunctional Chiral Thioureas and Thiosquaramides in the Synthesis of Betti Bases", *Molecules* **2023**, 28, 7835. Autorka opisuje badanie dwufunkcyjnych organokatalizatorów tiomocznikowych i tiosquaramidowych w syntezie zasad Betti'ego. Do tych badań Doktorantka wybrała siedem organokatalizatorów tiomocznikowych (**03.1–03.7**) oraz cztery tiosquaramidowe (**03.8–03.11**). Wszystkie te organokatalizatory posiadają funkcję 3° aminy w takiej samej odległości od jednego z tioamidowych atomów azotu, aby zapewnić skuteczne kompleksowanie z substratami. Katalizatory te Pani Magister otrzymała przeprowadzając kilkuetapową syntezę, korzystając z przepisów literaturowych i używając (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksan, (1*R*,2*R*)-*N,N*-dimetylocykloheksylo-1,2-diaminę, L-leucynę oraz L-fenylalaninę jako chiralne związki wyjściowe.

Otrzymane ligandy Pani mgr M. Malinowska użyła w katalizie reakcji Betti'ego pomiędzy 1-naftolem (**3.24**) a *N*-tosyloiminą **3.25**. Aby określić najlepsze warunki prowadzenia reakcji, Doktorantka przetestowała dwufunkcyjny organokatalizator **03.1** posiadający zarówno donor wiązań wodorowych jak i ugrupowanie 3° aminy. Optymalizując warunki reakcji Autorka przeprowadziła szereg eksperymentów, zmieniając rozpuszczalnik (toluen, tetrahydrofuran, acetonitryl, *o*-ksylen, dichlorometan), ilość ekwiwalentów 1-naftolu w stosunku do *N*-tosyloiminy, ilość katalizatora oraz temperaturę. Najlepsze wyniki (wydajność 98% i nadmiar enancjomeryczny 80%) Doktorantka otrzymała używając trzykrotny nadmiar 1-naftolu w stosunku do *N*-tosyloiminy, 10% molowych katalizatora **03.1**, toluen jako rozpuszczalnik, i temperaturę 0°C.

Dysponując zoptymalizowanymi warunkami dla organokatalizatora **03.1**, Autorka dokonała oceny aktywności pozostałych dwufunkcyjnych katalizatorów tiomocznikowych **03.2–03.7** i tiosquaramidowych **03.8–03.11** w analogicznej reakcji. Jednak żaden z nich nie wykazał lepszej skuteczności od katalizatora **03.1**. Testowane organokatalizatory tiomocznikowe dały oczekiwany produkt z wydajnością 80–98% i enancjoselektywnością 50–68% ee. Natomiast organokatalizatory tiosquaramidowe **03.8–03.11** dawały niższe wydajności (30–80%) i wartości ee (16–56%). Autorka zaproponowała model podwójnej aktywacji dla badanej reakcji Betti'ego. Jednak, zdaniem recenzenta, przy omawianiu tej części wyników, zabrakło refleksji na temat przyczyn najlepszej skuteczności organokatalizatora **03.1**.

W kolejnym etapie pracy Pani mgr M. Malinowska postanowiła zbadać organokatalizatory **03.1–03.11** w analogicznej reakcji 2-naftolu (**3.27**) z iminą **3.25**. Znowu, najlepszą wydajność (98%) Doktorantka otrzymała, stosując tiomocznik **03.1** jako katalizator. Jednak enancjoselektywność tym razem była nieco niższa – 54% ee. Natomiast katalizator tiosquaramidowy **03.8**, mimo trochę niższej wydajności (65%), był bardziej selektywny, dając produkt tej reakcji z nadmiarem enancjomerycznym 71%. Porównując otrzymane dane, Doktorantka doszła do wniosku że



aktywność katalityczna organokatalizatorów tiosquaramidowych jest wyższa w reakcji Betti'ego 2-naftolu w porównaniu do analogicznych reakcji z 1-naftolem.

Osiągnąwszy sukces w katalizowaniu reakcji 1- i 2-naftolu, Doktorantka postanowiła sprawdzić efektywność organokatalizatora **03.1** w reakcji Betti'ego przy użyciu 6-hydroksychinoliny (**3.29**) jako nukleofila. Mimo zaobserwowanego braku reaktywności tego odczynnika w reakcji z *N*-tosyloiminą **3.25**, Autorka podjęła się wyzwania zbadania reakcji 6-hydroksychinoliny (**3.29**) z *N*-Boc-ketiminą – pochodną izatyny **3.31**. Po optymalizacji warunków oraz przetestowaniu wszystkich badanych organokatalizatorów, Pani mgr M. Malinowska uzyskała znakomity wynik 98% ee dla katalizatora tiomocznikowego **03.7**.

Natchnięta tak doskonałym rezultatem, Doktorantka postanowiła również przetestować reakcje naftoli **3.24** i **3.27** z ketiminą **3.31** w obecności katalizatora tiomocznikowego **03.7** oraz jego tiosquaramidowego odpowiednika **03.11**. Tym razem okazało się że katalizator **03.11** nie wykazał istotnej stereoselektywności (2–4% ee), natomiast tiomocznik **03.7** wykazał dużo lepsze wyniki (46–78% nadmiaru enancjomerycznego).

W drugiej części badań własnych (podrozdział 3.2) Pani mgr Martyna Malinowska opisuje wyniki eksperymentów polegających na zastosowaniu szeregu innych organokatalizatorów w reakcji Betti'ego 1-naftolu (**3.24**) z *N*-tosyloiminą **3.25**. Doktorantka przeprowadziła olbrzymią ilość eksperymentów, badając gamę katalizatorów licząc tiomoczniki **03.35–03.36**, moczniki **03.37–03.38**, azirydino-2-ylo-metanoli (karbinoli) **03.39–03.45**, fosfinoilo-azirydiny **03.46–03.49**, oraz fosfino-azirydiny **03.50–03.51**. Mimo że żaden z tych katalizatorów nie wykazał lepszej enancjoselektywności od organokatalizatora **03.1**, jednak zbiór otrzymanych wyników stanowi cenną bazę danych dotyczących asymetrycznej reakcji Betti'ego.

W trzeciej części badań własnych (podrozdział 3.3) Doktorantka przedstawia wyniki swoich badań dotyczących heterogenizacji organokatalizatora tiomocznikowego na porowatych adsorbentach i jego wykorzystanie w syntezie aminobenzylonaftoli (zasad Betti'ego). Kandydatka opracowała skuteczną metodę osadzania organokatalizatora tiomocznikowego **03.1** na standardowych nośnikach stałych: węgla, krzemionce i tlenku glinu, oraz analogiczne układy z dodatkową modyfikacją powierzchni adsorbentów miedzią, amoniakiem lub etylenodiaminą. Autorka przeprowadziła szereg reakcji Betti'ego, używając w ten sposób otrzymane katalizatory heterogeniczne. Jednak wyniki tych eksperymentów pokazały, że badane katalizatory heterogeniczne wykazują niższą aktywność w porównaniu do homogenicznej katalizy związku **03.1**. Niemniej jednak warto docenić trud Doktorantki, entuzjazm oraz odwagę w podejmowaniu nowych wyzwań badawczych.

Czwarta część badań własnych (podrozdział 3.4) opublikowana w artykule "Synthesis, Computational, and Anticancer In Vitro Investigations of Aminobenzyl-naphthols Derived from 2-Naphthol, Benzaldehydes, and α -Aminoacids via the Betti Reaction" *Molecules* **2023**, *28*, 7230. Doktorantka syntezowała bibliotekę nowych aminobenzylonaftoli (zasad Betti'ego) pochodzących z 2-naftolu, benzaldehidów i α -aminokwasów. Następnie zostały wykonane badania obliczeniowe i przeciwnowotworowe *in vitro* tych związków. Analizując wyniki przeprowadzonych badań, Kandydatka stwierdziła, że aminokwasowe pochodne zasad Betti'ego wykazują silne właściwości cytotoksyczne i proapoptotyczne, co czyni je obiecującymi blokami budulcowymi do poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych.



Następnie, w dysertacji umieszczono czterostronne (str. 154-157) podsumowanie. Natomiast w trzeciej, doświadczalnej części rozprawy (str. 158-175) Doktorantka zamieściła opis użytych metod i sprzętu badawczego, oraz dokładne warunki prowadzonych syntez wraz z charakterystyką otrzymanych związków (zinterpretowane dane z widm spektroskopowych NMR). Warto również zauważyć że pisząc swoją rozprawę doktorską, Pani mgr Martyna Malinowska dokonała obszernej analizy literaturowej, o czym świadczy długi spis cytowanej literatury (str. 176-185), liczący 343 pozycji.

Czytanie rozprawy doktorskiej Pani mgr Martyny Malinowskiej sprawiło recenzentowi dużo przyjemności, gdyż dysertacja została napisana w bardzo ciekawy i logiczny sposób. Z nielicznych zastrzeżeń warto wspomnieć o niekonsekwentnym podejściu Autorki do porównania reakcji Betti'ego i Mannicha. Tak, w części literaturowej na stronie 70 Doktorantka pisze: *"W literaturze chemicznej często można spotkać się z określeniem reakcji Betti'ego jako reakcji Mannicha, lub reakcji typu-Mannicha. Istotnie, te dwie reakcje są do siebie podobne, jeśli chodzi o używane substraty i mechanizm. Warto jednak podkreślić pojawiającą się nieścisłość – Betti swoją reakcję opublikował w 1900 roku, natomiast praca Mannicha ukazała się 12 lat później. Dlatego nazywanie reakcji Betti'ego specjalnym przykładem reakcji Mannicha jest niepoprawne..."*. Natomiast omówienie wyników badań własnych Autorka zaczyna zdaniem: *"Reakcja Betti'ego, alternatywnie określana jako reakcja Aza-Friedela-Craftsa, stanowi ważny wariant reakcji Mannicha i jest jedną z kluczowych reakcji tworzących wiązania C-C."*

Przedstawiona do oceny praca doktorska została napisana poprawnym językiem naukowym, zredagowano ją dobrze, klarownie pokazując osiągnięte wyniki. Ilustracje są przygotowane w sposób przemyślany i są pomocne w zrozumieniu tekstu. Wśród nielicznych błędów edytorskich warto zaznaczyć:

- a) Brak grupy nitylowej we wzorach **2.8** (Schemat 2.2, str. 36) oraz **2.12** (Schemat 2.3, str. 37);
- b) Błąd w strukturze związku **3.23** (Schemat 3.3, str. 107);
- c) Nadmiar sygnałów od atomów węgla w opisie widma ^{13}C NMR związku **03.1** (str. 160): opisano 18 sygnałów, teoretycznie oczekiwana ilość sygnałów – 15.
- d) W opisie widm ^1H NMR związków **03.35** i **03.36** (str. 161) zaznaczono 39 i 55 atomów H zamiast oczekiwanych 41 i 57, odpowiednio.

Wspomniane uwagi nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę rozprawy doktorskiej.

Warto podkreślić, że Doktorantka wykonała obszerną pracę doświadczalną. Pani mgr Martyna Malinowska zaprojektowała, zsyntezowała oraz scharakteryzowała bibliotekę nowych katalizatorów organicznych oraz zbadała ich aktywność w reakcji Betti'ego. Autorka połączyła w swojej dysertacji syntezę organiczną, badania z katalizy asymetrycznej w układach homo- i heterogenicznych, badania obliczeniowe, oraz badania właściwości biologicznych szeregu związków. Tak obszerny zakres badań niewątpliwie świadczy o bardzo szerokich interdyscyplinarnych zainteresowaniach naukowych Pani mgr Martyny Malinowskiej.

Kandydatka wykazała się niewątpliwie bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym oraz starannością w planowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów. Pozwala to stwierdzić, że Doktorantka jest dojrzałą naukowczynią i posiada umiejętności planowania i realizowania pracy badawczej.



Pani mgr Martyna Malinowska jest współautorką 5 publikacji naukowych, uczestniczyła w 22 konferencjach, brała udział w realizacji dwóch grantów. Oprócz tego, Doktorantka odbyła dwa staże zagraniczne w Niemczech i Rumunii, oraz jest już wieloletnim członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Świadczy to o konsekwentnym i świadomym rozwijaniu swojej kariery naukowej.

Na szczególną uwagę zasługuje również fakt iż w jednej publikacji, opisującej wyniki badań niniejszej dysertacji (*Molecules*, **2023**, 28, 7230), Pani mgr Martyna Malinowska jest nie tylko jedną z dwóch autorów wnoszących największy wkład w powstanie tej pracy, ale również autorem korespondencyjnym. To pokazuje że Doktorantka jest nie tylko doświadczonym i samodzielnym eksperymentatorem, ale również autorką koncepcji przeprowadzonych badań. Dodatkowo, chciałbym podkreślić że, zdaniem recenzenta, uzyskane przez Doktorantkę wyniki zasługują opublikowania w bardziej renomowanych czasopismach niż to, w którym ostatecznie zostały opublikowane.

Podsumowując, w mojej ocenie, praca doktorska Pani mgr Martyny Malinowskiej pt. "Enancjoselektywna reakcja Betti'ego w warunkach katalizy dwufunkcyjnej. Aktywność biologiczna otrzymanych zasad Betti'ego" w dziedzinie nauki ścisłej i przyrodniczej, dyscyplinie nauki chemiczne, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Pani mgr Martyny Malinowskiej oraz jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Zatem, z pełnym przekonaniem, wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych z dziedziny nauk chemicznych o przyjęcie rozprawy doktorskiej Pani mgr Martyny Malinowskiej i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Badania naukowe przeprowadzone przez Pani mgr Martynę Malinowską są, w mojej ocenie, obszerne, spójne tematycznie i prezentują bardzo wysoki poziom naukowy. Praca doktorska dostarczyła bardzo istotnych wyników w dziedzinie organokatalizy asymetrycznej. Doktorantka wykazała szerokie kompetencje naukowe wykraczające poza obszar stanowiący rdzeń koncepcji pracy. Warto podkreślić że Autorka dysertacji posiada bardzo dobry dorobek publikacyjny. W oparciu o przedstawioną w recenzji analizę merytorycznej wartości i redakcyjnej formy rozprawy doktorskiej Pani mgr Martyny Malinowskiej, również wnioskuję o jej wyróżnienie.

Mykhaylo Potopnyk